

리소좀 축적 질환(Lysosomal storage disease)에서의 효소 치료 (Enzyme replacement therapy)

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

진 동 규

Abstract

최근 유전공학의 발달로 리소좀 축적 질환에서 효소 치료제가 개발되어 실제 치료에 사용되고 있다. 현재 효소 보충 치료가 가능한 리소좀 축적 질환에는 고셔병(Gaucher disease), 파브리병(Fabry disease), 폼페병(Pompe disease), 뮤코다당체침착병(Mucopolysaccharidosis, MPS) 1형, 2형, 6형이 있으며 비교적 안전하면서 증상 완화에도 효과적으로 보인다. 그러나 이미 진행이 된 증상에 대해서는 비가역적이므로 조기에 진단을 하여 치료를 시작하는 것이 중요하다. 효소 보충 치료의 장기간에 걸친 치료 효과에 대해서 지속적인 평가가 필요하며 무엇보다 뼈와 중추신경계에 대한 효과는 제한적이므로 이에 대한 새로운 치료법의 개발이 필요하다.

서 론

과거에 리소좀 축적 질환은 대증적 치료만이 가능하였으나 골수 이식을 통해 증상 완화의 효과를 보인 질환도 있었으며, 최근에는 유전자 재조합술 등 유전공학의 발달로 몇몇 질환에서 효소 보충 치료가 시행되고 있다. 그 밖에도 기질 제한 치료 (substrate deprivation therapy), chaperone 치료, 유전자 치료 등이 연구되고 있다. 현재 효소 보충 치료 (Enzyme Replacement Therapy)가 가능한 질환은 고셔병(Gaucher disease), 파브리병(Fabry

disease), 폼페병(Pompe disease), 뮤코다당체침착병 (Mucopolysaccharidosis, MPS) 1형, 2형, 6형이 있으며 향후 다른 리소좀 축적 질환에 있어서도 효소 보충 치료가 가능할 것으로 보인다. 전반적으로 효소 보충 치료는 비교적 안전하면서 중추신경계 증상 이외 증상에 대해 좋은 효과를 보이고 있다. 이에 현재 효소 보충 치료가 시행되고 있는 6가지 질환에 대해 소개하고자 한다(Table 1).

1. 고셔병(Gaucher disease, GD)

가장 흔한 리소좀 축적 질환으로 상염색체 열성으로 유전되며 1/75,000 정도의 유병률을 보인다¹⁾. 임상 양상에 따라 1형, 2형, 3형으로 구분하며, 모든 형에서 lysosomal acid beta-glucosidase의 활성도 결핍으로 인해 glycolipid glucosylceramide가 간, 비장, 골수, 폐 등에 축적되게 된다. 임상양상이 다양하므로 효소 보충 치료 시 환자 개개인의 상태와 병의 진행 정도에 따라 정확한 접근이 필요하고 치료 용량도 달라지며 정기적인 추적 관찰이 이루어져야 한다²⁾. 치료의 가장 큰 목적은 증상을 완화시키고 비가역적인 손상을 방지하며 환자의 건강과 삶의 질을 향상시키는데 있다. 그리고 소아 환자에서는 성장에 도움을 주는 추가적인 목적이 있다³⁾. 고셔병 환자의 치료는 효소 보충 치료법과 대사물질의 축적을 줄이는 치료법으로 구분할 수 있는데 신경증상이 없는 고셔병 환자에서는 효소 보충 치료가 더

Table. 1 리소좀 축적 질환에서 효소 보충 치료

질환	발생률	부족한 효소	유전자/유전양식	효소치료제
고셔병	1/57,000	beta-glucosidase	GBA/AR	imiglucerase 30-60 U/kg 2주 간격
파브리병	1/40,000-60,000 (남자)	Alpha-galactosidase A	GLA/XL	agalsidase 1.0mg/kg 2주 간격
폼페병	1/40,000	alpha-glucosidase	GAA/AR	alglucosidase 20mg/kg 2주 간격
MPS 1형	중증 1/100,000 경증 1/500,000	alpha-L-iduronidase	IDUA/AR	laronidase 0.58 mg/kg 1주 간격
MPS 2형	1/100,000-700,000 (남자)	iduronate 2-sulfatase	IDS/XL	Idursulfase 0.5 mg/kg 1주 간격
MPS 6형	1/215,000	arylsulfatase B	ARSB/AR	galsulfase 1 mg/kg 1주 간격

나은 방법으로 생각된다⁴⁾. 고셔병 환자에서 효소 보충 치료의 적응증은 다음과 같다. 증상이 있는, 즉 영양 장애, 성장 장애, 정신 발달 능력의 장애, 근무력증 등을 보이는 소아 환자와 심한 임상 양상을 보이는 환자(예, 혈소판 <60,000/mcL, 정상보다 2.5 배 이상 간 비대를 보일 때, 비장의 크기가 정상 15배 이상일 때, 뼈를 침범한 방사선학적 소견이 있을 때)이며 특히 소아의 경우 어릴 때 증상이 심할수록 추후 심한 임상 양상을 보이기 때문에 적응증에 해당 되고 있다³⁾. Imiglucerase를 30-60 U/kg의 용량으로 2주 간격으로 투여 한다. 고위험군과 저위험군에 따라 치료용량을 달리 하며 치료 효과를 본 경우 1년이 지나면 용량을 20-30 U/kg로 감량할 수 있으나, 뼈와 관련된 합병증이 있는 경우에는 최소한 2년 동안 첫 용량을 유지하여야 한다. 2-5년 가량의 치료 후 신경 증상이 없는 고셔병 환자에서 효소 보충 치료 후 빈혈, 혈소판 감소증, 간비비대, 골격계 증상 등이 호전된 것으로 보고되고 있으며⁵⁾, 신경 증상을 보이는 고셔병 환자에서 효소 보충 치료의 효과는 아직 정립되어있지 않으나 몇몇의 환자에서 신경관련 증상을 안정화시킨다는 보고가 있다⁶⁾.

2. 파브리병 (Fabry disease)

성염색체 관련 질환이며 alpha-galactosidase A 결핍으로 인해 glycosphingolipids globotriasylceramide (Gb3)가 혈관 내피세포 및 평활근, 심장 근육 세포, 척추 자율신경절, 신우내피세포 등에 축적되어 다양한 임상증상을 나타낸다. 1/17,000-1/117,000의 유병률을 보이며⁷⁾ 원인이 되는 GLA 유전자는 Xq22.1에 위치하고⁸⁾, 다양한 돌연변이가 보고 되고 있다⁹⁻¹²⁾. 이형접합체의 여성인 경우 무증상일 수도 있으나 skewed X-inactivation을 통해 증상이 나타날 수 있다. 또한 효소 활성도는 정상일 수도 있으므로 확진을 위해서는 GLA 유전자 검사를 하는 것이 도움이 된다. 전형적인 양상은 유년기 후반이나 사춘기의 남성에게서 전형적으로 나타나며, 피로와 온도변화에 의해 사지, 주로 손가락, 손, 전완에 동통과 찌르는 듯한 통증이나 마비가 나타나며, 발한감소증을 보인다. 혈관각화증이 복부하부, 둔부, 음낭 부위에 생기며 안과 증상으로 각막 혼탁증이 있다. 이러한 비특이적인 증상없이 성인기에 심장, 신장, 신경계의 합병증만 보이는 variant도 있다. 구체적으로는 비대성 심근병변, 신부전, 뇌졸중 등의 증상을 보인다. 치료로는 recombinant form

의 alpha-galactosidase enzyme인 Agalsidase beta가 2003년 FDA 승인을 받았으며, 1.0 mg/kg 씩 2주에 한번 정맥으로 투여하며, 이는 매우 안전하고 효과적이다¹³⁻¹⁶. 고서병에서 보다 효소 보충 치료시 투여 관련 반응(infusion-related reaction)이 흔한 편으로 이러한 환자들에서는 해열제를 효소 투여 전에 해열제를 투여하는 것이 권장된다. 몇몇 연구에서 효소 보충 치료를 통해 통증과 소화기 증상이 호전되고, 심질환과 신장 질환이 안정되는 효과가 입증되었다^{17, 18}.

3. 폼페병(Pompe disease)

상염색체 열성으로 유전되며 alpha-glucosidase가 모든 조직에서 결핍되어 있는 질환으로 특히 골격근, 심장, 평활근에 있는 리소좀 안에 글리코겐이 축적된다¹⁹. 모든 인종에서 발견되며 발병 빈도는 40,000만 명에 한 명 정도이다²⁰. 한 종류의 효소 결핍에 의한 질환이지만 영아형, 소아형, 성인형의 3종류의 서로 다른 임상형을 유발한다. 영아형은 출생 시에는 정상이지만 곧 전신적인 근무력증이 나타나 대개 1세 이전에 사망하고 심한 근무력증, 반사 저하, 심장 비대 등을 보인다²¹. 소아형은 영아기나 소아기에 처음 증상이 나타나게 되는데 운동 발달이 지연되고 근위부 근육과 체간, 호흡 근육의 약화를 보이며 뚜렷한 심근 질환 소견은 없다. 근육 약화가 점차 진행되어 10대와 20대에 호흡 부전으로 사망하는 경우가 많다²². 성인형은 긴 잠복기를 가지는 다른 근육병과 유사하며 20-30대에 근력 약화가 나타나기 시작하고 심장의 침범은 거의 없다. 신체적인 제약이 있지만 대부분 수명은 정상이며 정신적 건강 상태는 양호한 편이다²³. 진단은 섬유모세포, 근육세포, 임파구 등 리소좀을 포함하고 있는 조직에서 alpha-glucosidase의 활성도를 검사하는 것이다. 원인 유전자인 GAA는 17q 25에 위치한다²¹. 2006년 FDA의 허가를 받은 이래 aglucosidase alpha의 치료가 영아형에서 1개월-3세 6개월에 첫 주사

를 맞도록 권장되고 있으며 20 mg/kg의 용량을 2주에 한번, 4시간 이상 동안 정맥 투여하도록 하고 있다. 영아형에서 효소치료를 시행한 결과 생존률을 높이고 심근 비대를 감소시켰으며 심장기능과 골격근의 기능을 향상시켰다는 보고가 있다.

4. 뮤코다당체침착증(mucopolysaccharidosis)

Glycosaminoglycan (GAG)의 분해를 촉매하는 일련의 효소의 결핍에 의해 리소좀에 전구물질이 축적되는 병으로 결핍된 효소에 따라 dermatan sulfate, heparan sulfate, keratin sulfate, chondroitin sulfate 등이 단일 혹은 복합적으로 리소좀에 축적되어 조직이나 기관에 주로 퇴행성 병변을 일으키는 것을 특징으로 한다²⁴. 현재까지 모두 11개의 효소가 결핍된 것이 알려져 있는데 이중 일부는 질환의 발현 양상이 같아 7종류의 질환으로 분류된다. 이 중 현재 효소 보충 요법이 가능한 질환은 1형, 2형, 6형이며 앞으로 4형의 치료가 가능해질 전망이다. 뮤코다당체침착증의 임상상은 매우 다양하지만 일반적으로는 만성적이고 진행되는 경과를 보이며, 얼굴모양이 투박하고, 관절의 움직임이 부자유스럽고, 간비종대가 있으며, 점차 키가 작아지고 신경학적 퇴화를 보이면 일단 의심할 수 있다. 그러나 이러한 전형적인 예들은 소아기에 쉽게 진단되는데 반해 약간의 얼굴 모양의 변화가 있거나 정형외과적인 문제가 있는 경우 우연히 발견되기도 하여 질환의 표현형이 매우 다양하게 나타날 수 있다. 돌연변이 타입에 따라 정상적인 수명을 다하는 경우도 있다. 이 질환들은 최근 신생아 선별 검사법이 다양해지고 혈액 내에서 리소좀에 전구물질이 축적되면 비특이적으로 증가되는 물질들이 밝혀지고 있어 향후 신생아 선별 검사에서 조기에 진단되어 질 수 있을 것으로 전망된다.

MPS 1형은 상염색체 열성으로 유전되며 lysosomal hydrolase인 alpha-L-iduronidase의 결핍에 의해 발생하며 heparan sulfate와 dermatan

sulfate가 축적된다²⁵⁾. 원인이 되는 IDUA 유전자는 염색체 4p16.3에 위치한다²⁶⁾. MPS 1형은 임상 양상에 따라 Hurler, Hurler-Scheie, Scheie syndrome으로 구분된다. 효소 보충 치료는 2003년에 FDA의 승인을 받았으며, laronidase 0.58 mg/kg를 매주 정맥 주사하게 되며, 비교적 안전하고 효과적이다. 환자들의 투박한 얼굴 모양 및 관절 강직의 완화, 중이염 빈도의 저하, 코골이 증상 및 수면 무호흡증의 완화, 간비비대의 완화 등이 확인되었다. 그러나 정신지체, 서혜부 탈장, 각막 혼탁 및 시력 저하, 청력, 심기능 및 심장 판막 역류 등에 있어서는 큰 효과를 미치지 못한다.

MPS 2형은 Hunter syndrome으로 알려져 있으며 iduronate 2-sulfatase의 결핍에 의해 heparan sulfate와 dermatan sulfate가 축적되는 질환으로 원인이 되는 유전자는 IDS로 염색체 Xq28에 위치하여 성염색체 열성으로 유전된다²⁷⁾. 임상 양상에 따라 중증과 경증으로 구분되며 MPS 1형보다 좀더 거친 얼굴 형태를 보이며 MPS 1형과 달리 각막 혼탁을 보이지 않는다. MPS 2형 치료제인 idursulfase는 2006년 FDA 승인을 받았으며 5세 이상의 소아에서 0.5 mg/kg를 매주 정맥주사를 하도록 하고 있으며, urinary GAG의 감소 및 환자의 걷기 능력을 향상시키는데 효과가 있는 것으로 알려지고 있다.

MPS 6형(Maroteaux-Lamy syndrome)은 상염색체 열성으로 유전되며, arylsulfatase B가 결핍되어 부분적으로 분해된 dermatan sulfate가 축적된다. 원인 유전자는 ARSB gene이며 염색체 5q11-q13에 위치한다²⁸⁾. MPS 1형과 임상 양상이 비슷하고, 시력, 청력의 문제나 수두증 등으로 인해 발달 장애를 보이기도 하지만 MPS 1형과 달리 신경 증상은 없어 일반적으로 지능은 정상이다²⁹⁾. 치료제는 2005년 FDA 승인을 받았으며 5세 이상의 환자에게 galsulfase 1 mg/kg를 매주 정맥 투여한다. 환자에 따라 투여 관련하여 과민 반응을 보이기도 하지만 심각한 부작용은 없다.

5. 효소 보충 치료

효소 보충 치료는 리소좀 축적 질환에서 표준이 되는 치료로 부족한 효소를 보충하는 것을 통해 기존의 증상이 완화되거나 질환의 진행을 늦추는 효과를 볼 수 있다. 그러나 지속적으로 1-2주마다 2-6 시간 동안 약물을 정맥으로 투여해야 된다는 점에서 환자 및 가족의 일상 생활은 제한 받을 수 있다. 투여 관련 반응으로 흔히 정맥 주사 부위에 자극감, 발적, 가려움이 있으며 그 밖에 발열, 부종, 무력감 등이 있다. 더 심각한 반응으로는 아나필락시스, 호흡 곤란, 부정맥 등이 있다. 이런 부작용이 있을 경우, 주입 속도를 감량하고 전처치로 해열제, 항히스타민제, 경우에 따라 스테로이드를 사용할 수 있다. 첫 투입 시에는 저속도로 주입하고 서서히 주입 속도를 증량하여 나이와 체중 및 환자 개개인의 상태를 고려하여 정해진 최대 속도로 맞게 된다. 효소 보충 치료 도중에 항체가 생기는 경우가 있다. IgG의 경우는 경증에서 중증의 반응이 일어나 주입 속도를 줄이고 전처치를 통해 대부분에서 조절이 되며 치료제의 활성도를 떨어뜨리지는 않으나, IgE의 경우는 심각한 아나필락시스의 가능성이 있으므로 주의해야 한다. 조기 진단 및 조기 효소 보충 치료가 중요하다는 점에서 삼성서울병원에서는 MPS 1형과 2형 환자 중 5세 미만의 환자들 수명 예게도 저용량으로 시작하여 점차 증량하여 제 용량을 맞는 방법으로 효소 보충 치료를 시행하고 있으며, 현재까지 큰 부작용 없이 효과적으로 GAG의 감소 등 치료 효과를 보고 있으며 지속적으로 치료 효과 및 부작용에 대해 평가하고 있다. 효소 보충 치료를 통한 효과는 환자마다 다양할 수 있으며, 효소 보충 치료를 받더라도 심장과 관련된 약물 복용이나 경기약 복용, 호흡기 질환에 대한 치료 등 증상에 대한 치료는 병행해야 한다. 무엇보다 현재까지 개발된 약제들은 뇌혈관장벽을 통과하지 못하므로 중추신경계와 관련된 증상에 대해서는 효과를 보지 못하고 있다. 현재 뇌

척수액으로 직접 약제를 투여하거나, 중간엽 줄기 세포와 효소 치료제의 병행 투여, 항체에 약제를 결합시켜 투여하는 방법 등 새로운 방법들에 대한 연구가 진행 중에 있다.

결 론

리소좀 축적 질환은 다양한 기관에 진행적으로 이상을 초래하는 질환으로 치료하지 않는 경우 조기 사망 등 심각한 결과를 가져 올 수 있다. 이들 질환에 대한 완치는 할 수 없으나 효소 보충 치료를 통해 대다수의 환자에서 증상의 완화 등 좋은 효과를 보게 되었다. 효소 보충 치료를 받더라도 이미 진행이 된 증상에 대해서는 비가역적이므로 조기에 진단을 하여 치료를 시작하는 것이 중요하다. 효소 보충 치료를 장기간 시행한 후 치료 효과 및 생존률에 대해서 지속적인 평가가 필요하며 무엇보다 뼈와 중추신경계에 대한 효과는 제한적이므로 이에 대한 새로운 치료법의 개발이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:519-24.
- 2) Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, Erikson A, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41:15-22.
- 3) Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163:58-66.
- 4) Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41:4-14.
- 5) Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113:112-9.
- 6) Schiffmann R, Heyes MP, Aerts JM, Dambrosia JM, Patterson MC, DeGraba T, et al. Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. *Ann Neurol* 1997;42:613-21.
- 7) Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122-38.
- 8) Shows TB, Brown JA, Eddy RL, Byers MG, Haley LL, Cooper ES, et al. Assignment of peptidase S (PEPS) to chromosome 4 in man using somatic cell hybrids. *Hum Genet* 1978;43:119-25.
- 9) Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4859-63.
- 10) Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:3903-7.
- 11) Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989;17:3301-2.
- 12) Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, Jahoda MG, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987;7:283-7.
- 13) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-46.
- 14) Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75:65-74.
- 15) Germain DP. [Fabry's disease (alpha-galactosidase-

- A deficiency): recent therapeutic innovations]. *J Soc Biol* 2002;196:183-90.
- 16) Abe A, Gregory S, Lee L, Killen PD, Brady RO, Kulkarni A, et al. Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation. *J Clin Invest* 2000;105:1563-71.
 - 17) Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007;96:122-7.
 - 18) Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118:924-32.
 - 19) Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002;2:145-66.
 - 20) Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
 - 21) Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006;8:289-96.
 - 22) Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252:875-84.
 - 23) Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, Van der Helm R, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat* 2008;29:E13-26.
 - 24) Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995;6:288-302.
 - 25) Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263-7.
 - 26) Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF, Sutherland GR, Morris CP, Hopwood JJ. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet* 1990;47:802-7.
 - 27) Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, Wilson PJ, Steglich C, Beck M, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate-2-sulphatase gene. *Hum Mutat* 1993;2:435-42.
 - 28) Fidzianska E, Abramowicz T, Czartoryska B, Glogowska I, Gorska D, Rodo M. Assignment of the gene for human arylsulfatase B, ARSB, to chromosome region 5p11----5qter. *Cytogenet Cell Genet* 1984;38:150-1.
 - 29) Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.